



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**“COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE  
FAMILIAS CHILENAS CON SÍNDROME NEVOIDE BASOCELULAR  
Y FAMILIAS SIN ANTECEDENTES DE CÁNCER FAMILIAR”**

Rodrigo Alejandro Díaz Saldías.

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

Dra. Ana Ortega Pinto

**TUTORES ASOCIADOS**

Dra. Andrea Maturana Ramírez

Dr. Nicolás Yanine Montaner

Adscrito a Proyecto PRI-ODO 16-05  
Santiago - Chile  
2018





**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**“COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE FAMILIAS CHILENAS CON SÍNDROME NEVOIDE BASOCELULAR Y FAMILIAS SIN ANTECEDENTES DE CÁNCER FAMILIAR”**

Rodrigo Alejandro Díaz Saldías.

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**  
**REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**  
**CIRUJANO-DENTISTA**

**TUTOR PRINCIPAL**

Dra. Ana Ortega Pinto

**TUTORES ASOCIADOS**

Dra. Andrea Maturana Ramírez

Dr. Nicolás Yanine Montaner

Adscrito a Proyecto PRI-ODO 16-05  
Santiago - Chile  
2018

## **AGRADECIMIENTOS**

**Quiero agradecer a mi familia por el amor transmitido y el apoyo incondicional. Soy quien soy gracias a ustedes**

**A Mariana por acompañarme en este largo camino, por haberme reconfortado en los momentos más duros y estar en los momentos más felices.**

**A mis amigos que han llenado mi existencia de felicidad y alegría.**

## Resumen

**Introducción:** El Síndrome Nevoide Basocelular (SNBC) es una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia y expresión variable, que afecta la vía de señalización Sonic Hedgehog (SHH). Clínicamente destacan por la aparición de múltiples queratoquistes odontogénicos (QO) y carcinomas Basocelulares en las dos primeras décadas de vida. SHH es una vía de señalización que controla morfogénesis y proliferación celular en varios tejidos, siendo uno de ellos las glándulas salivales menores y papilas fungiformes en lengua. Debido a la expresión tan variable SNBC, lo que busca este trabajo es agregar características clínicas nuevas para poder hacer diagnósticos tempranos y prevenir la aparición de lesiones malignas.

**Materiales y Métodos:** La presencia de Queratoquistes Odontogénicos y anomalías dentarias se estudiaron mediante examen clínico e imagenológico. Para la medición de glándulas salivales menores se usaron discos de papel cromatográfico, los que se posicionaron sobre la cara interna del labio para ser teñidos en el laboratorio posteriormente. Para el estudio de la densidad de papilas fungiformes, se tiñó con colorante azul de alimentos la lengua de los pacientes (el cual es incapaz de teñir papilas), posterior se posicionó un aro metálico sobre la lengua para estandarizar el área a medir y se tomó una fotografía para hacer el conteo posteriormente.

**Resultados:** Se estudiaron 56 pacientes en total: 3 pacientes con SNBC, 3 pacientes en estudio de SNBC y 50 pacientes controles. Se encontraron QO en el 66,6% de los pacientes con SNBC. El 100% de los pacientes con SNBC presentaron algún tipo de anomalía dentaria, versus el grupo control que solo se observó en el 6,3%. No hubo diferencia entre las densidades de glándulas salivales menores y papilas fungiformes en lengua.

**Conclusiones:** Se observó mayor número de QO y anomalías dentarias en pacientes con SNBC. No se encontraron diferencias entre la densidad de papilas fungiformes y glándulas salivales, no obstante, se requieren más estudios al respecto.

## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>Marco teórico.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Hipótesis.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Objetivo General.....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>Materiales y Métodos.....</b>	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>Resultados... ..</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>37</b>
<b>9</b>	<b>Referencia bibliográficas.....</b>	<b>38</b>
<b>10</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>43</b>
	<b>Anexo A: Consentimiento informado para pacientes adultos.....</b>	<b>43</b>
	<b>Anexo B: Asentimiento informado para menores de edad.....</b>	<b>46</b>
	<b>Anexo C: Consentimiento informado tutores.....</b>	<b>48</b>
	<b>Anexo D: Ficha clínica.....</b>	<b>51</b>

## 1. MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La mortalidad por cáncer en Chile ha ido en aumento en los últimos años, constituyendo la segunda causa muerte (21,8%), siendo la primera las enfermedades del sistema circulatorio (27,5%)<sup>11</sup>. A nivel país los cánceres más comunes son el gástrico, seguido por el de vesícula biliar, pulmón y mama<sup>12</sup>. Específicamente el cáncer de piel ha presentado una tendencia a aumentar tanto en incidencia como en mortalidad, presumiblemente producto del aumento en la exposición a la radiación ultravioleta, arsénico, entre otros factores<sup>13</sup>, siendo el Carcinoma Basocelular (CBC) el más frecuente, representando aproximadamente el 70% de los diagnósticos de neoplasias malignas presentes en piel<sup>14</sup>.

El desarrollo de cáncer va a estar condicionado por la exposición a agentes cancerígenos como lo son la radiación ionizante, ultravioleta, tabaco, alcohol, etc. Sin embargo, se ha observado que los padres pueden transmitir genes alterados a su descendencia, facilitando así la aparición de lo que se conoce como formas de cáncer hereditario<sup>15</sup>, aumentando así la probabilidad de que este se manifieste. Si bien el porcentaje de pacientes que presentan formas familiares de cáncer es bajo dentro del total de personas afectadas por cáncer, estas requieren mayores seguimientos y cuidados preventivos<sup>17</sup>

El Síndrome NevoideBasocelular (SNBC) o Síndrome de Gorling Goltz se caracteriza por la aparición de Carcinomas Basocelulares (CBC) en etapas tempranas de la vida, que afecta a varios miembros de una misma familia. Esta es una condición autosómica dominante descrita en 1960, con alta penetrancia y de expresión variable, dónde se ve alterado el gen supresor de tumor PTCH presente en el cromosoma 9q22, 3-q31<sup>1</sup>, el cual se encarga del crecimiento y desarrollo normal de los tejidos. Se estima que el 40% de los nuevos casos son mutaciones esporádicas<sup>20</sup>. Se han descrito hasta 120 tipos de mutaciones distintas del gen PTCH, por lo tanto no es de extrañar la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas.<sup>21</sup>

En Chile no existen estudios sobre su prevalencia, pero la literatura señala que varía de 1 caso cada 60.000 personas a 1 caso cada 150.000 personas<sup>2</sup>, afectando a hombres y mujeres por igual. Esta discrepancia está sujeta al país dónde se realiza el estudio, sin embargo, algunos autores proponen que ésta diferencia estaría asociada a la falta de criterios clínicos que permitan hacer un buen diagnóstico

## **Características Clínicas**

Los pacientes afectados por el Síndrome NevoideBasocelular clínicamente se caracterizan por la aparición de múltiples Carcinomas Basocelulares a temprana edad (antes de la segunda década de vida), en contraste con aquellos pacientes no afectados por el síndrome, dónde la edad promedio de aparición es aproximadamente a los 60 años y siempre asociado a exposición solar como factor de riesgo<sup>3</sup>.

Se ha observado que la desregulación de la vía de señalización Sonic Hedgehog (Shh) en ratones jugaría un rol esencial en la hiperproliferación de células basales, sin embargo, esta única mutación no es suficiente para la formación de un carcinoma basocelular. Se propone que hacen falta otras alteraciones genéticas para la aparición de un carcinoma, como por ejemplo una mutación en el gen que codifica para la proteína p53.<sup>18</sup>

También se desarrollan queratoquistes odontogénicos (QO) en los huesos maxilares antes de la tercera década de vida (siendo la edad promedio de 12 años), teniendo como característica ser más agresivos localmente y presentar mayor recurrencia que los queratoquistes odontogénicos en pacientes sin el síndrome. También se ha descrito la presencia de pits o fositas palmares (86%), calcificación de la hoz cerebral (65%), costillas bífidas y aparición de fibroma o calcificación ovárica (20%), meduloblastoma (5%), fibroma cardiaco (3%) y paladar hendido (5%)<sup>4</sup> y meduloblastomas.

Los meduloblastomas aparecen en promedio a los 2 años de edad, manifestándose entre el 5% al 20% de los pacientes con el SNBC. Se tiende a creer que los meduloblastomas en pacientes con SNBC tienen mejor pronóstico al

ser menos agresivos. Esta conclusión podría ser errónea, ya que el síndrome se diagnostica en promedio en la segunda década de vida<sup>20</sup>. Así, aquellos pacientes con meduloblastomas más agresivos, no sobrevivirían para llegar a la edad promedio de diagnóstico<sup>20</sup>. Antiguamente, los meduloblastomas se trataban con cirugía junto a radioterapia. Esta última no es aconsejable en los pacientes con SNBC, ya que se ha visto que las zonas irradiadas desarrollan CBC con el pasar de los años<sup>19</sup>.

La aparición de los QO generalmente antecede el desarrollo de carcinomas basocelulares en estos pacientes, siendo el odontólogo el primer profesional del área de la salud que podría realizar un diagnóstico temprano de dicho síndrome, mejorando la calidad de vida del paciente al disminuir las secuelas y la aparición de lesiones malignas.

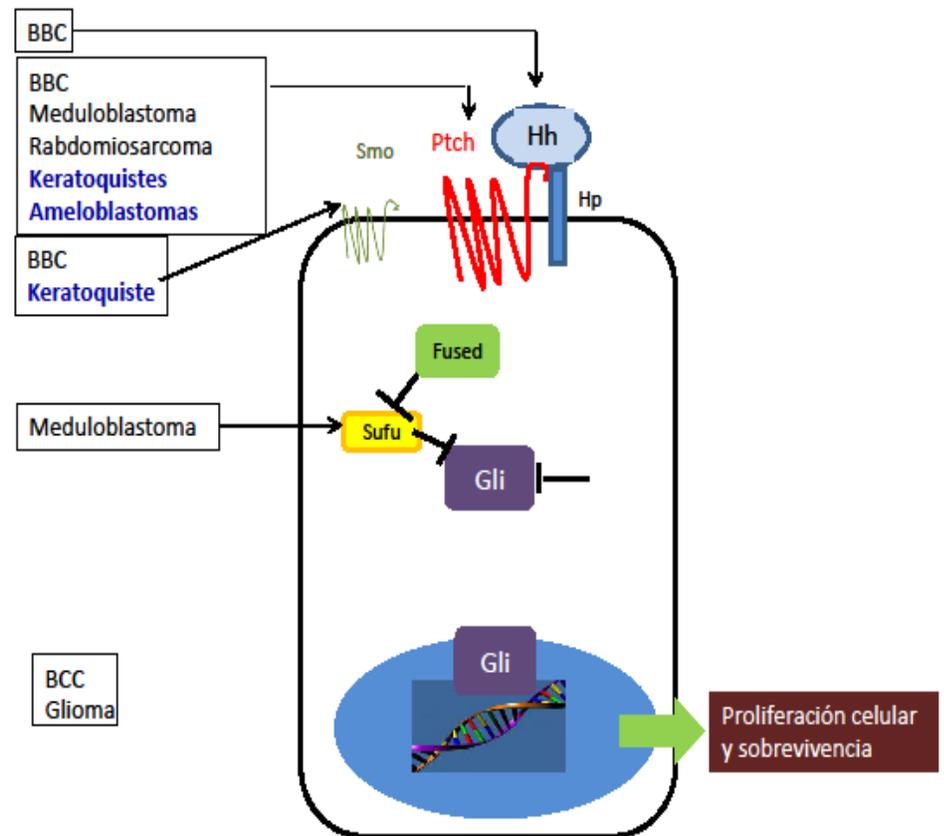
Los Quistes Odontogénicos fueron reclasificados por la OMS el año 2017, dejando de ser tumor odontogénico queratoquistico.. En la literatura se describe mutaciones en el gen PTCH, que son distintas en QO esporádicos versus los asociados al síndrome<sup>5</sup>, siendo la mayoría de las veces paraqueratinizados. En promedio se observan QO entre un 75 a 100%<sup>2</sup> de los pacientes con SNBC, pudiendo presentar entre 3 y 6 queratoquistes al mismo tiempo, mientras que los pacientes con QO esporádicos generalmente presentan solo uno<sup>16</sup>.

El sitio más común de aparición es la zona retromolar mandibular, llegando a provocar desplazamiento, impactación de dientes, abombamiento y/o perforación de tablas óseas en etapas avanzadas<sup>9</sup>.

Histológicamente se observa una cavidad quística, revestida de epitelio estratificado, uniforme, con un grosor que varía entre 3 y 10 células de espesor, paraqueratinizado, con una pared delgada de tejido conjuntivo<sup>16</sup>.

El gen PTCH codifica un receptor transmembrana que lleva el mismo nombre (PTCH), que es un regulador de la vía SHH, la cuáles esencial en el desarrollo y modelamiento de órganos durante la embriogénesis. El receptor PTCH en ausencia del ligando de la vía SHH, suprime la actividad del receptor transmembrana Smoothened (SMO). Alteraciones en el receptor PTCH se

traducirían en una ineficiente regulación de la vía SHH y SMO, generando factores de transcripción Gli1 y Gli2<sup>10</sup> los cuales favorecen la proliferación celular y angiogénesis, facilitando el desarrollo de neoplasias en diferentes tejidos<sup>5</sup> (fig. 1).



Modificado de : Magliano M., Hebrok M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nature Reviews Cancer* 2003;3: 903-911)

Fig.1

En los pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular, esto último se ve reflejado en el desarrollo temprano de carcinomas basocelulares, meduloblastomas y queratoquistes odontogénicos.

Producto de la variedad de las manifestaciones clínicas del SNBC, Kimonis 1997 propuso un sistema de criterios mayores y menores que deben cumplirse para poder hacer el diagnóstico. Por lo tanto para poder diagnosticar un paciente debe presentar al menos dos criterios mayores o dos menores más uno mayor<sup>2, 9</sup>

<b>Criterios Mayores</b>	<b>Criterios Menores</b>
Más de dos Carcinomas Basocelulares o uno antes de los 20 años	Macrocefalia
Queratoquistes odontogénicos en maxilares con diagnóstico histopatológico	Malformaciones congénitas como fisura labial o palatina, hipertelorismo o anomalías oculares
Tres o más fositas palmares o plantares	Malformaciones esqueléticas (deformación pectoral, sindactilia, etc)
Calcificación bilaminar de la hoz cerebral	Fibroma ovárico
Costillas bífidas, fusionadas o marcadamente expandidas	Meduloblastoma
Pariente en primer grado con SNBC	

*Tabla I, Criterios de Kimonis para diagnóstico de SNBC 1997. AmJ Medical Genet, 1997; 69-299-308*

Se ha descrito que SHH participaría en la embriogénesis de varios tejidos, entre ellos lengua y glándulas salivales. Estudios en ratones han confirmado que la distribución de las papilas depende de la coordinación de varias vías de señalización, entre ellas SHH<sup>6</sup>. Por ejemplo ElShahawy<sup>6</sup> demostró que en la embriogénesis de ratones, entre el día 10 y 11 hay un aumento de la actividad de la vía SHH en todo el epitelio y mesénquima lingual. En el día 12 se desarrollan placodas fungiformes, producto del engrosamiento del epitelio lingual proveniente de precursores de papilas gustativas, que marcan positivo para la vía de señalización SHH. Entre los días 12.5 y 14.5 deja de expresarse Shh del epitelio entre las placodas. No obstante, las células de las papilas gustativas mantendrían la expresión de Shh durante toda la vida fetal de los ratones y aún durante los primeros días de vida postnatal<sup>6</sup>.

Cuando se bloquea Shh con fármacos (ciclopamina y anticuerpos específicos de SHH) durante la embriogénesis, no solo se genera un aumento de papilas fungiformes, sino que también aparecen papilas en zonas dónde no debería haber, como por ejemplo la zona posterior de la lengua. Por lo tanto se deduce

que la vía Shh cumpliría un rol en la mantención del espacio interpapilar y en las zonas de la lengua libre de papilas<sup>22</sup>

Shh también ejerce un control sobre la diferenciación y morfogénesis de las glándulas salivales. Estudios Knockout en embriones de ratones sobre Shh, demuestran que en la ausencia del ligando HH no se lograría una diferenciación del epitelio glandular ni ramificaciones del acino glandular, muy por el contrario, al potenciar dicha señalización celular, hay un aumento de la ramificación promedio versus glándulas salivales de ratones controles, con un aumento del tamaño de los ductos salivales<sup>23, 25</sup>. Incluso se reporta en la literatura la presencia de glándulas salivales ectópicas dentro meduloblastomas<sup>24</sup>.

Estudios *in vivo* han establecido que Shh también se ve involucrada en la mantención de la estructura glandular en etapas postnatales. En ratones adultos, al inducir la expresión de Gli1 aumenta la proliferación celular, disminuyen de tamaño los acinos glandulares<sup>25</sup> y aparecen lesiones hiperplásicas y metaplásicas dentro del tejido glandular.

Si bien el síndrome Nevoide Basocelular o de Gorlin Goltz tiene una baja incidencia, éste afecta varias personas en un mismo grupo familiar, manifestándose con distintos grados de penetrancia en cada individuo, afectando la calidad de vida de los pacientes.

Diagnosticar el Síndrome Nevoide Basocelular, representa un desafío para los profesionales del área de la salud cuando no se tienen a mano la posibilidad de realizar exámenes genéticos. Este proyecto busca sumar características clínicas nuevas que faciliten el diagnóstico en aquellos casos en que hay dudas y permitir un diagnóstico precoz, disminuyendo tanto la morbilidad y mortalidad para los pacientes afectados.

## **2. HIPÓTESIS.**

Los pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular tienen mayor porcentaje de alteraciones en dientes, huesos maxilares, glándulas salivales menores y densidad de papilas fungiformes que los pacientes sin antecedentes de cáncer familiar.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Comparar porcentaje de alteraciones en dientes, huesos maxilares, densidad de glándulas salivales menores y densidad de papilas fungiformes en pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular, en pacientes con queratoquistes odontogénicos y en estudio de Síndrome Nevoide Basocelular y en pacientes sin antecedentes de cáncer familiar.

### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

3.2.1. Comparar la presencia y número de queratoquistes odontogénicos en pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular, en pacientes con queratoquistes odontogénicos y en estudio de Síndrome Nevoide Basocelular y en pacientes sin antecedentes de cáncer familiar.

3.2.2. Comparar el número y tipo de anomalía dentaria en pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular, en pacientes con queratoquistes odontogénicos en estudio de Síndrome Nevoide Basocelular y en pacientes sin antecedentes de cáncer familiar.

3.2.3. Comparar densidad de glándulas salivales menores y papilas fungiformes de pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular, en pacientes con queratoquistes odontogénicos en estudio de Síndrome Nevoide Basocelular y de pacientes sin antecedentes de cáncer familiar.

## 4. MATERIALES Y METODOS

**4.1. Tipo de estudio:** Descriptivo, serie de casos, transversal.

### 4.2. Universo:

Los pacientes invitados a participar de este estudio serán pacientes chilenos atendidos en los centros de salud: Hospital Clínico San Borja Arriarán, Hospital San José y de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile con diagnóstico de Síndrome Nevoide Basocelular (Síndrome de Gorlin- Goltz), pacientes con queratoquistes odontogénicos en estudio del síndrome y pacientes controles sin antecedentes de cáncer familiar.

A los participantes y/o sus tutores se les solicitará consentimiento informado autorizado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Este trabajo fue adscrito al Proyecto PRI-ODO titulado “Caracterización de manifestaciones orales, máxilo faciales e identificación de mutaciones descritas en pacientes con tumores familiares. Un paso a la prevención y tratamiento”.

### Definiciones operacionales:

- **Síndrome NevoideBasocelular:** o Síndrome de Gorlin- Goltz, se considerarán dentro de este grupo los pacientes que cumplan los criterios de Kimonis del año 1997. Se incluyen dentro de este grupo los pacientes que cumplan dos criterios mayores o uno mayor y dos menores.
- **Pacientes en estudio de Síndrome NevoideBasocelular:** pacientes menores de 20 años con un queratoquiste odontogénico o más, pacientes mayores de 20 años con queratoquistes y familiares con queratoquistes.
- **Controles:** personas sin queratoquistes en sus huesos maxilares, sin historia de cáncer personal y en familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos) antes de los 50 años de edad.

### **4.3. Selección de la muestra**

El muestreo corresponderá al tipo por conveniencia no probabilístico.

### **4.4. Justificación del tamaño de la muestra**

Debido a la escasa prevalencia del Síndrome NevoideBasocelular y a la dificultad de determinar qué porcentaje de estos pacientes accederían a participar del estudio, el tamaño de la muestra se determinará por conveniencia.

### **4.5. Criterios de inclusión:**

- Pacientes que firmen el consentimiento informado.
- Pacientes con SNBC y pacientes en estudio según definiciones operacionales.
- Pacientes controles sin historia de cáncer familiar en una generación.

### **4.6. Criterios de exclusión:**

- Personas que no firmen su participación a través del consentimiento informado.
- Pacientes con patologías de base que puedan afectar la lengua (como por ejemplo anemia).

### **4.7. Procedimientos:**

**4.7.1. Evaluación de anomalías dentarias y de queratoquistes.** La presencia de queratoquistes se determinará en lesiones que tengan confirmación histopatológica de esta patología. Las anomalías dentarias que se registrarán son: agenesias dentarias, dientes supernumerarios, transposiciones dentarias, inclusiones dentarias y presencia de odontomas, las que se evaluaron en radiografías panorámicas.

**4.7.2. Medición de densidad de glándulas salivales:** Uso del método de Gaubenstock modificado<sup>8</sup>. Éste consiste en secar con papel cromatográfico (Whatman 41) la cara interna del labio, esperar 20 segundos después de haber secado (uso de cronómetro), y posicionar un papel cromatográfico con forma de disco, de aproximadamente 12mm de diámetro para absorber las gotitas de saliva de cada glándula salival menor que están sobre la mucosa en estudio. Posteriormente estos discos de papel se dejaron secar y se tiñeron según el método de I. Morales y cols<sup>26</sup>. Los papeles se dejan secar y en el laboratorio se tiñen con ácido tricloroacético al 5% por 5 minutos, luego se sumergen 15 minutos en Comassiblue R-250, 0,25% durante 15 minutos. Finalmente se lava con ácido acético al 7% hasta que desaparezca el background. Se deja secar a temperatura ambiente por 1 hora, bajo el uso de campana extractora. Posteriormente se realiza el recuento de gotas de saliva que corresponden al número de glándulas salivales menores por superficie.

**4.7.3. Medición de la densidad de papilas gustativas fungiformes:** Se empleó una solución de colorante azul de comida más agua (3 gotas de colorante en 5ml de agua) la cuál es incapaz de teñir las papilas fungiformes. Se le solicitó al paciente que saque la lengua y la apoye en el labio inferior. Se procedió a teñir el dorso lingual con la solución antes mencionada. Para estandarizar el área sobre la que se hizo el recuento, se utilizaron argollas hechas de alambre de ortodoncia de 0.8mm que tenían un diámetro de 12 milímetros, los cuales se apoyaron en el sector anterior de la lengua. Para posteriormente tomar una fotografía. Luego se realiza el recuento de papilas fungiformes por área de cada fotografía<sup>7</sup>.

#### **4.8. Análisis estadístico**

El tamaño muestral no será calculado porque corresponderá a un censo de todos los casos detectados con diagnóstico de síndrome NeurodeBasocelular en el tiempo del estudio.

Las alteraciones cualitativas a nivel de papilas fungiformes y de glándulas salivales será descrito con medidas de tendencia central como porcentajes, mediana con rango intercuartílico o desviación estándar. Las alteraciones de número de de papilas fungiformes y de glándulas salivales será descrito con medidas de tendencia central como porcentajes, mediana con rango intercuartílico o desviación estándar.

Para los cálculos estadísticos se empleará el programa StataCorp. 2011. *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX: StataCorp LP.

## 5. RESULTADOS

### Caracterización de la muestras

Se analizaron un total de 56 pacientes, clasificados en 3 grupos: pacientes con diagnóstico de SNBC, pacientes con queratoquistes odontogénicos en estudio de SNBC y controles. Del total de 56 pacientes 24 fueron hombres y 32 fueron mujeres, con una edad mediana de 25 años de edad y un rango de 8-49 años de edad, todos estos pacientes eran de nacionalidad chilena.

### Pacientes con SNBC

El grupo de pacientes con SNBC estaba conformado por tres pacientes, dos de sexo masculino y una mujer (madre de uno de los pacientes). La mediana de edad fue de 16 años con un rango de 13 a 39 años. Dos pacientes eran menores de edad (13 y 16 años) a los cuales se solicitó asentimiento y consentimiento a sus tutores que en ambos casos fueron sus madres (Tabla II).

El paciente de 13 años cumplió por lo menos con dos criterios mayores de Kimonis: ocho queratoquistes y fositas palmares. Durante la anamnesis la madre no relató signos asociados a los criterios menores de Kimonis.

A su vez, el paciente de 16 años presentó tres criterios mayores: cuatro queratoquistes, fositas palmares y un pariente de primer grado (su madre) con SNBC, sumado a una fisura labio palatina unilateral, que es un criterio menor.

La paciente de 39 años, presentó dos criterios mayores: fositas palmares (Fig 4) y un pariente de primer grado (su hijo) con SNBC y un criterio menor: polidactilia. Esta paciente fue recientemente diagnosticada con el síndrome y presenta un canino incluido con un área radiolúcida en torno a la corona dentaria que aun no se ha biopsiado, el que sería compatible con un queratoquiste odontogénico (Fig. 7). También presentaba varias lesiones en la piel de la cara y la zona alta de la espalda (zonas expuestas a la radiación UV), las cuales no tenían diagnóstico. Se hizo la derivación a Dermatología para estudio y tratamiento de dichas lesiones. Por los antecedentes anteriormente mencionados y su reciente diagnóstico con SNBC, existe una alta probabilidad de que sean Carcinomas Basocelulares (Fig. 2 y 3).



*Fig. 2 Lesión en piel de espalda*



*Fig. 3 Lesiones en piel del rostro*



*Fig. 4 Fositas palmares mano izquierda*

### Pacientes en estudio de SNBC

El grupo de pacientes en estudio de SNBC está compuesto por 3 pacientes, 2 mujeres y 1 hombre con una edad mediana de 18 años y rango de 18 a 38 años. Ambas mujeres tenían 18 años de edad y habían presentado al menos una lesión por QO. El paciente masculino tenía 38 años actualmente, era tío por parte materna de una de las pacientes de 18 años del mismo grupo y se le diagnosticó una lesión quística a los 29 años (Tabla II).

### Grupo control

El grupo control está compuesto por 50 pacientes, 21 hombres y 29 mujeres, siendo la edad mediana 25 años y rango de 8 a 49 años. En la anamnesis todos estos pacientes relataron no tener familiares de primer grado con cáncer antes de los 50 años, el cuál fue un criterio de inclusión para este grupo.

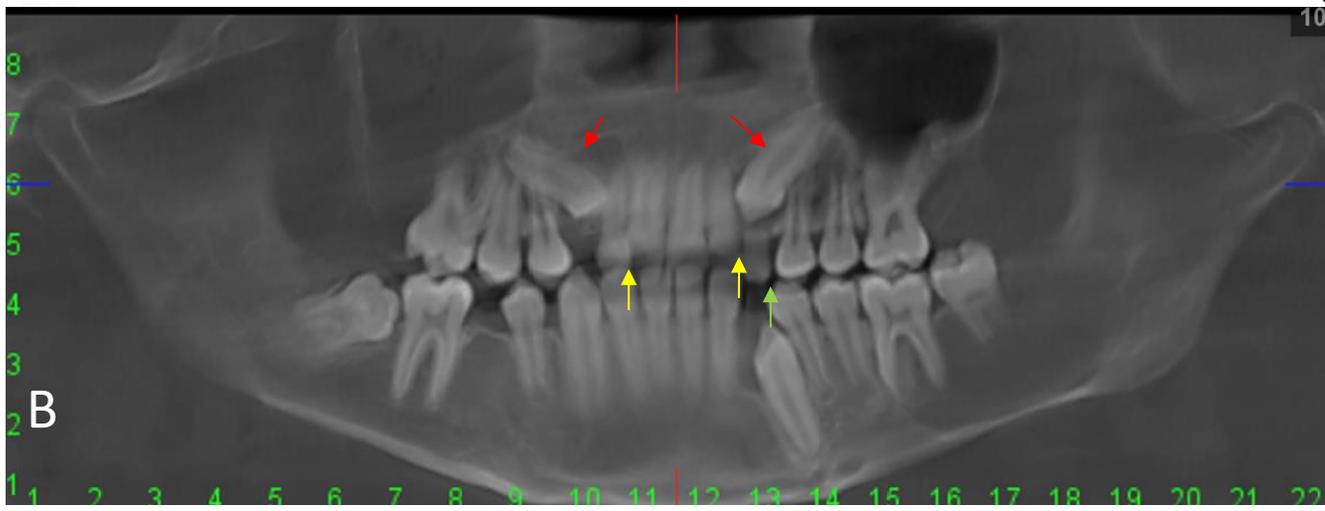
Grupo paciente	Número de casos	Sexo		Edad en años Mediana (rango)	Nivel educacional			
		Hombres	Mujeres		Sin educación	Enseñanza básica completa o incompleta	Enseñanza media completa o incompleta	Enseñanza superior en completa o incompleta
SNBC	3	2	1	16 (13-39)	-	1	2	-
Posible SNBC	3	1	2	18 (18-38)	-	-	2	1
Controles	50	21	29	25 (9-49)	-	3	6	41
Total	56	24	32	25	0	4	10	42

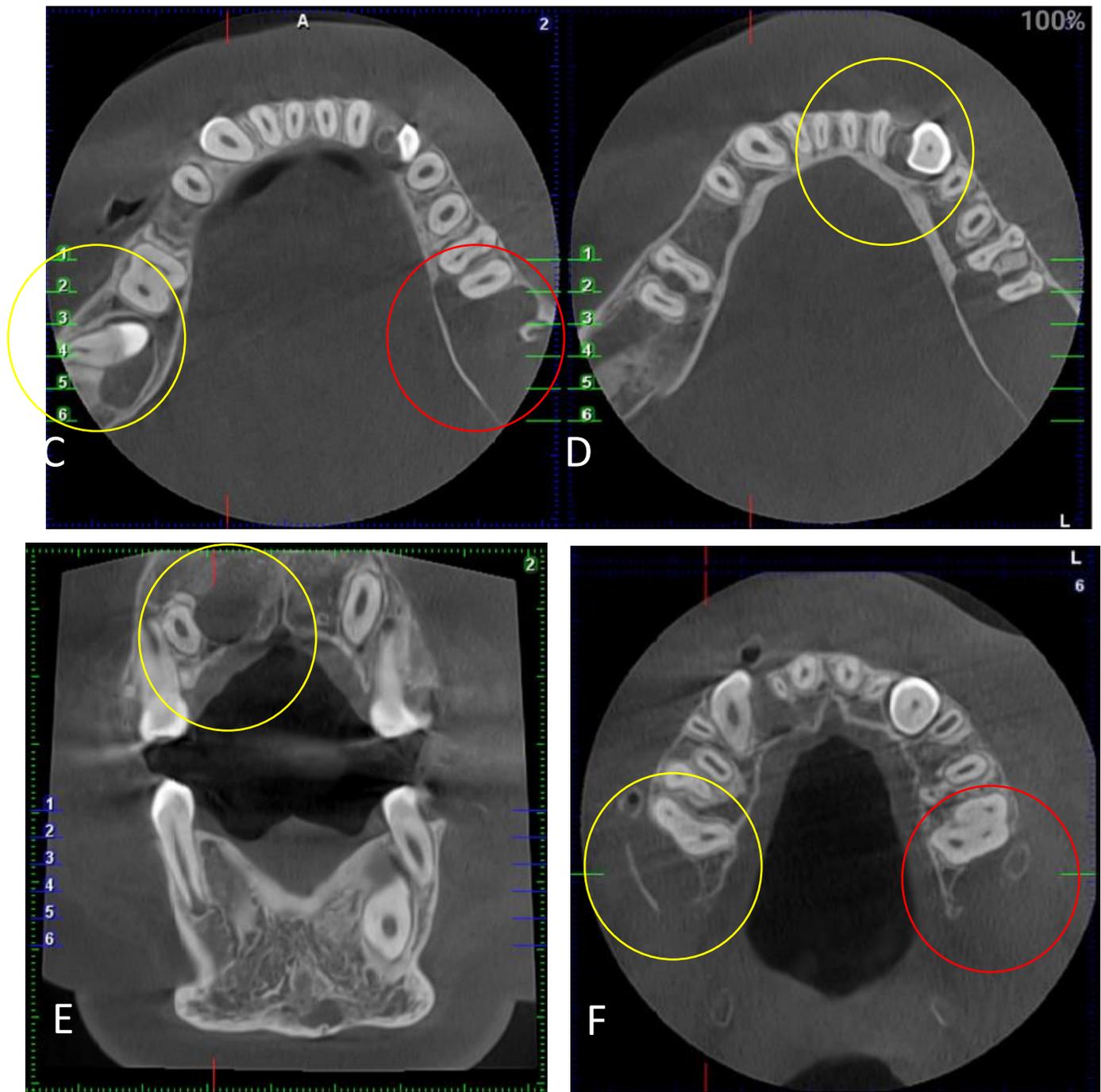
Tabla II, demografía grupos en estudio

**5.1. Comparar la presencia y número de queratoquistes odontogénicos en pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular, en pacientes con queratoquistes odontogénicos en estudio de Síndrome Nevoide Basocelular y en pacientes sin antecedentes de cáncer familiar.**

La presencia de Queratoquistes se observó en el 66,6% de los pacientes con SNBC, sumando un total de 12 (promedio de 4QQ por paciente). La madre del paciente con SNBC de 16 años, presenta un área radiolúcida en torno a un canino incluido que aún no se ha biopsiado y que podría corresponder a un QO.

El paciente de 13 años (fig. 5A) presentaba al momento del examen seis queratoquistes localizados en maxilar superior izquierdo y derecho y en mandíbula en ambos lados, los que estaban con cánulas de descompresión. La madre de este paciente relató que su hijo había tenido otros dos queratoquistes previamente que habían sido tratados quirúrgicamente.

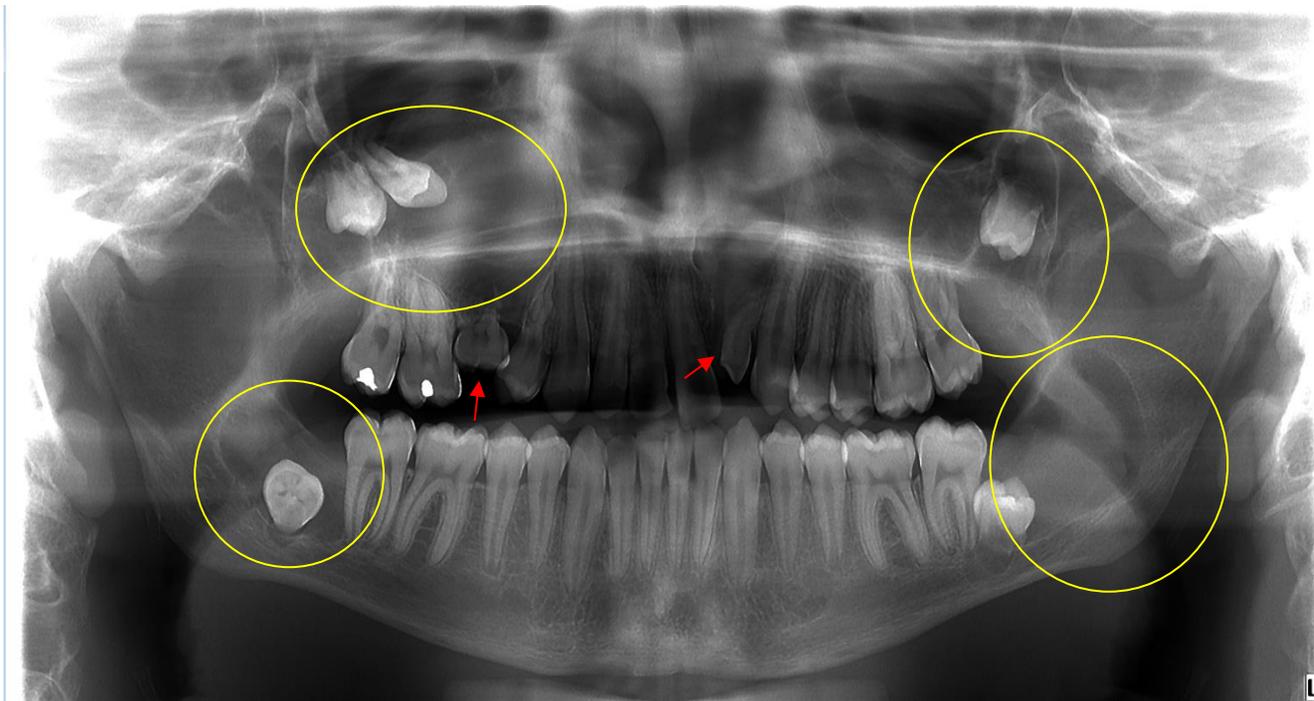




*Fig. 5* **A** Radiografía panorámica año 2017 **B** ConeBeam año 2018, flechas rojas dientes incluidos, flechas amarillas dientes microdontes y flechas verdes diente primario persistente. **C** Corte axial CB, en amarillo QO en relación a diente 4.7, en rojo QO en relación a dientes 3.6 y 3.7 **D** Corte axial CB, QO en relación a corona diente 3.3 **E** Corte coronal CB, QO en relación a diente 1.3 **F** Corte axial CB, en amarillo QO lado derecho, en relación a raíz de diente 1.6; en rojo se observa QO tuberosidad maxilar lado izquierdo.

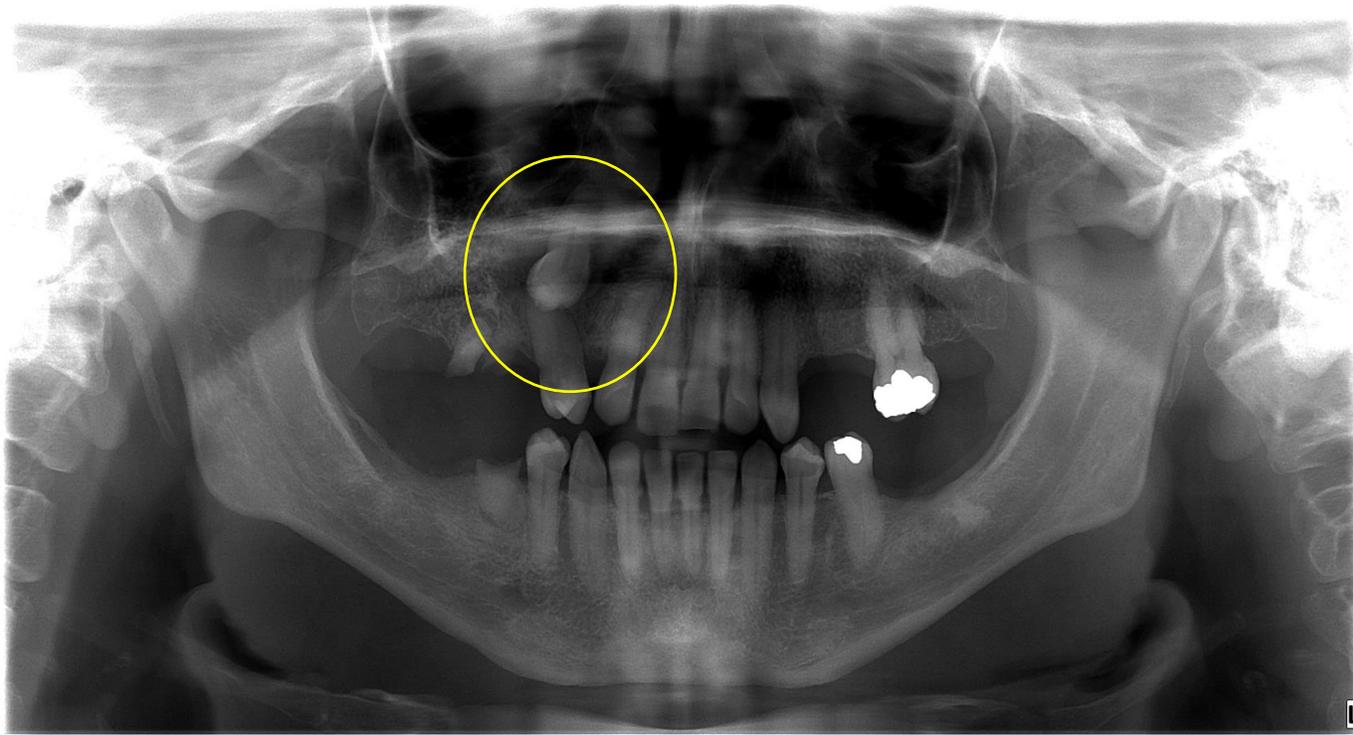
El paciente de 16 años (fig. 6) había sido operado por cuatro queratoquistes odontogénicos.

Dos estaban ubicados en mandíbula tanto lado izquierdo como derecho y dos en maxilar tanto en lado derecho como izquierdo. Actualmente se encuentra en control sin lesiones nuevas.



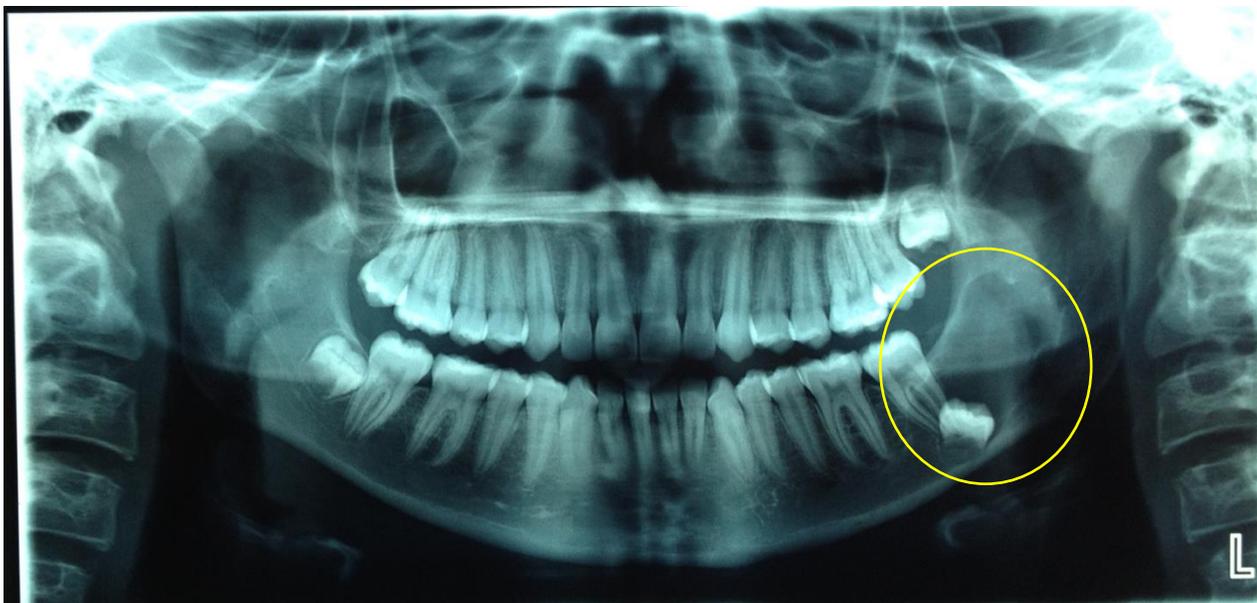
*Fig. 6. Radiografía panorámica paciente de 16 años. En los círculos amarillos se observan los QO. Las flechas rojas indican anomalías dentarias*

La paciente de 39 años (madre del paciente de 16 años) presenta una lesión radiolúcida de límites netos no corticalizados en torno a la corona del diente 1.3 retenido, lesión que será próximamente biopsiada y que sería compatible con un queratoquiste odontogénico (Fig. 7).

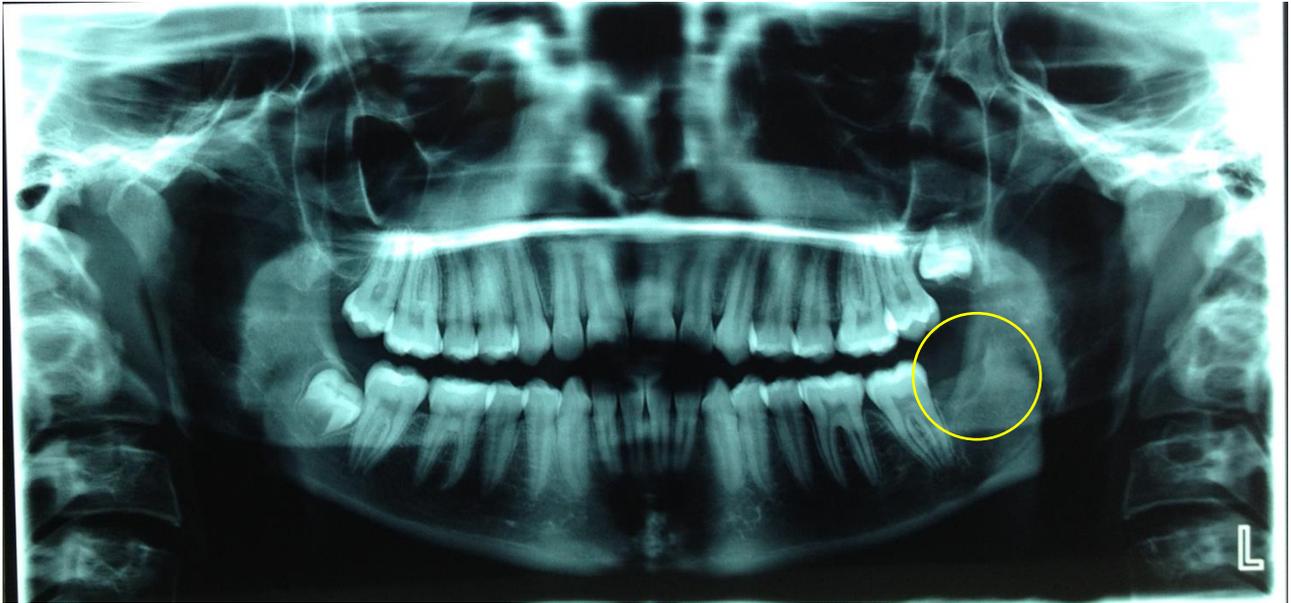


*Fig.7 Radiografía panorámica paciente de 39 años. Diente 1.3 incluido con lesión radiolúcida en relación a la corona (círculo amarillo).*

La primera paciente del grupo en estudio por SNBC tiene 18 años y había sido operada a los 15 años de edad (fig. 8) y 17 (fig. 9) por un queratoquiste odontogénico ubicado en la hemimandíbula izquierda, sector del 3er molar.

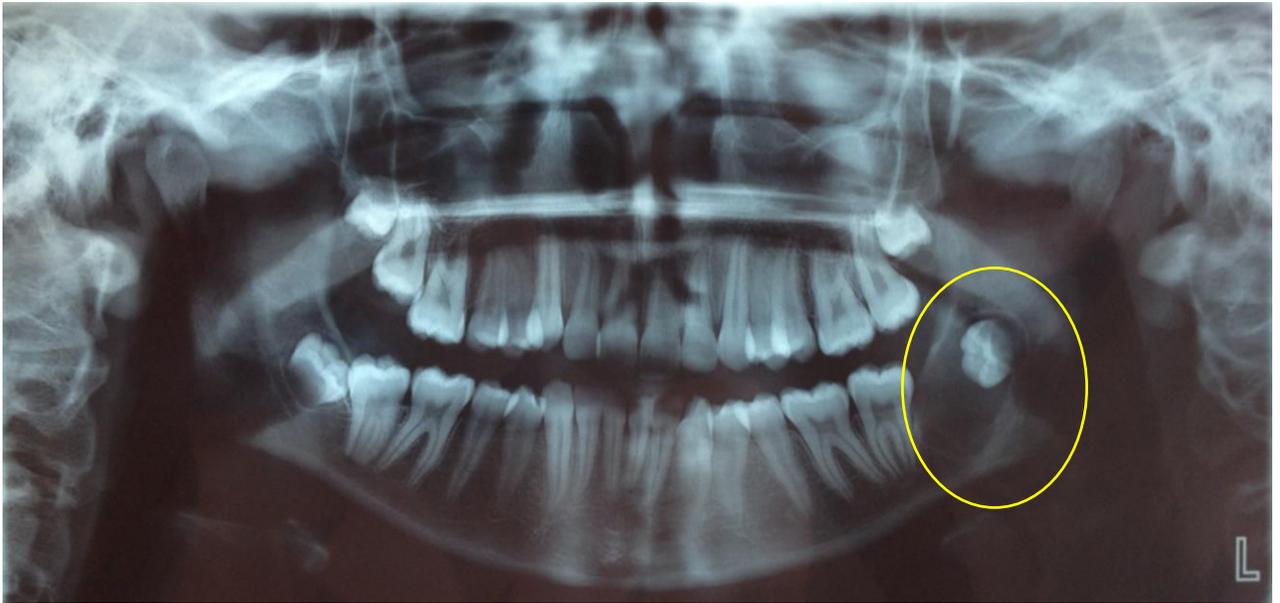


*Fig.8. Radiografía panorámica de la paciente de 18 años con un queratoquiste diagnosticado a los 15 años de edad.*



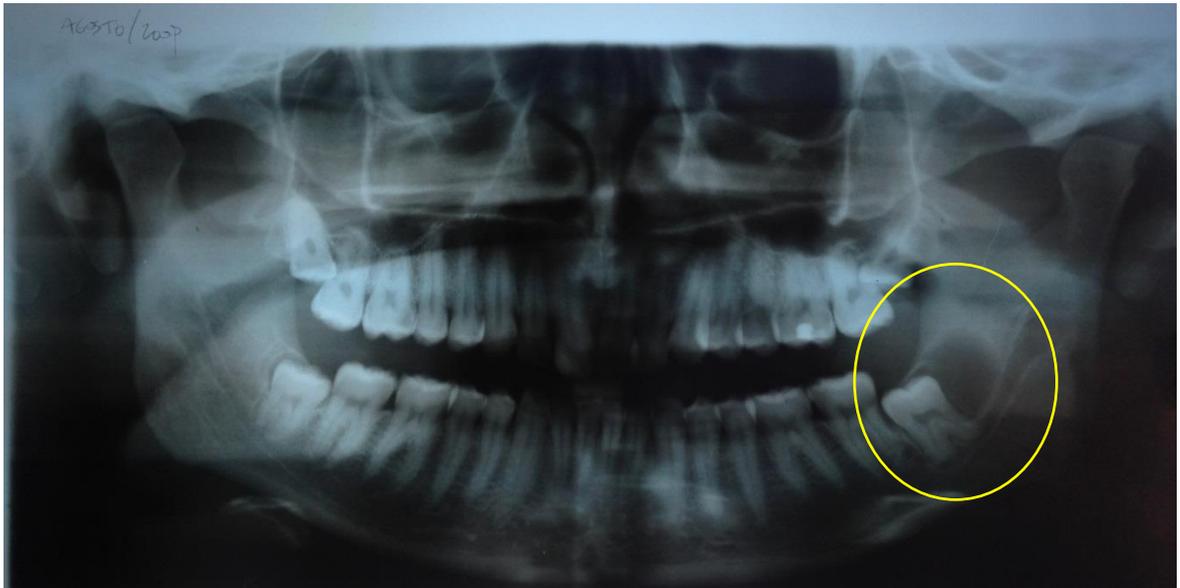
*Fig. 9. Radiografía panorámica de la paciente de 18 años, en el control a dos años de la cirugía se observa nueva lesión o recidiva que fue diagnosticada como queratoquiste odontogénico.*

La paciente número dos del grupo en estudio por SNBC, tiene 18 años (Fig. 10) y había sido operada a los 13 años de edad por un queratoquiste odontogénico en la hemimandíbula izquierda.



*Fig 10. Radiografía panorámica paciente de 18 años. Lesión radiolúcida en torno a tercer molar mandibular con diagnóstico histopatológico de QO.*

El paciente número tres tiene 38 años de edad (Fig. 11), es tío por parte materna de la paciente número dos del grupo en estudio por SNBC, en la radiografía panorámica se observa la lesión por la que fue operado a los 29 años de edad por un posible queratoquiste odontogénico en la hemimandíbula izquierda



*Fig. 11 Radiografía panorámica paciente 39 años. Lesión radiolúcida en torno a tercer molar mandibular con diagnóstico histopatológico de membrana quística inflamatoria*

Tal como se indicó en las definiciones operacionales, ningún paciente del grupo control presentó QQ actualmente o en el pasado.

## **5.2. Número y tipo de anomalía dentaria en pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular, en pacientes con queratoquistes y en estudio de Síndrome Nevoide Basocelular y en pacientes sin antecedentes de cáncer familiar.**

Se observaron anomalías dentomaxilares en el 100% de los pacientes con SNBC. En el paciente de 13 años (fig. 5) se observa ausencia de dientes 1.7, 2.7 y 4.5 los cuales fueron desplazados por QQ y por lo tanto extraídos (Comparar Fig. 5A con 5B). Persistencia del diente 6.3 (Fig 5B, flecha verde). Dientes 1.3 y 2.3 retenidos (Fig 5B, flechas rojas), dientes 1.2 y 2.2 microdentes, con anatomía coronaria de dientes temporales (Fig. 5B flechas amarillos).

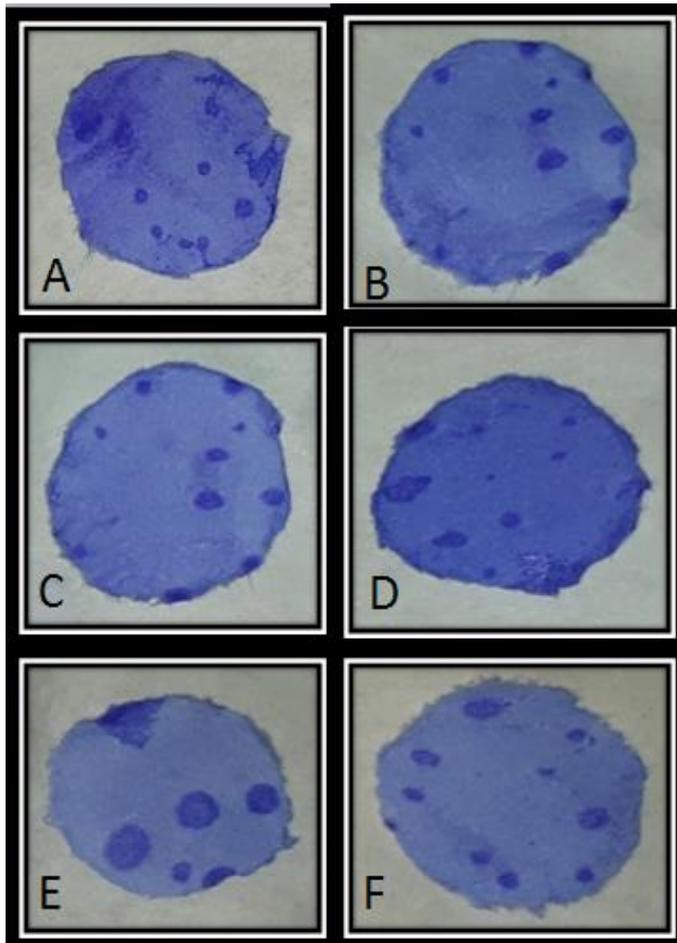
El paciente de 16 años (fig. 6) había sido operado de una fisura labio palatina. Presentaba persistencia del diente 5.5 producto del desplazamiento del diente 1.5 por un queratoquiste odontogénico, dilaceración de la raíz del diente 2.2, que además presenta anatomía de diente temporal (Fig. 6 flechas rojas).

La paciente de 39 años (Fig.7) presenta diente 1.3 incluido. Paciente relata haber presentado un molar con una posición ectópica, pero no se tiene registro de esto.

En el grupo de pacientes en estudio de SNBC no se observaron anomalías dentales.

Del grupo control tres pacientes (6,3%) presentó anomalías dentales todas estas en molares: un caso con cúspide accesoria de primer molar superior, un caso de agenesia 3eros molares y un caso de microdoncia de un tercer molar.

**5.3. Densidad de glándulas salivales menores y papilas fungiformes de pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular, en pacientes con queratoquistes odontogénicos en estudio de Síndrome Nevoide Basocelular y de pacientes sin antecedentes de cáncer familiar.**



Durante la evaluación tanto de la densidad de papilas fungiformes como de glándulas salivales menores, los pacientes no presentaron molestias y fueron exámenes muy bien tolerados por todos los pacientes.

La densidad de papilas fungiformes del total de la muestra presentó una mediana de 24 papilas. Específicamente la mediana del grupo con SNBC

*Fig. 12 Discos de papel dónde A y B corresponden a pacientes con SNBC, C y D a pacientes en estudio, E y F a pacientes controles*

fue de 17 papilas. En el grupo en estudio de SNBC fue de 32 y en el grupo control fue de 24 papilas (Tabla III y Figura 13). Al evaluar la densidad de papilas en la superficie en estudio se observó disminución de la densidad a medida que aumenta la edad de los individuos participantes. Por este motivo se decidió comparar a los pacientes con SNBC con controles de edades similares y se formaron dos grupos: pacientes en crecimiento (9 a 17 años) y pacientes adultos (18 años en adelante). Los valores se presentan en la tabla IV. Los pacientes con SNBC en crecimiento (jóvenes) así como los adultos presentaron menor cantidad de papilas fungiformes que los controles de edades respectivas.

Grupo paciente	Número de <u>queratoquistes</u> Mediana (rango)	Número de pacientes afectados por anomalías dentales	Presencia de <u>pits</u> palmares	Historia de <u>Carcinoma basocelular</u>	Densidad de Glándulas salivales menores Mediana (rango)	Densidad de papilas fungiformes Mediana (rango)
SNBC	4 (0-8)	3 (100%)	3 (100%)	1	9 (8-9)	17 (13-33)
Posible SNBC	1 (1-2)	0	0	0	9 (7-10)	32 (24-35)
Controles	0	3 (6,3%)	0	0	7 (3-11)	24 (5-57)
Total			-		7 (3-11)	24 (5-57)

Tabla III, hallazgos clínicos

Grupo paciente	Densidad de papilas fungiformes en pacientes en crecimiento (desde 9 hasta 17 años) Mediana (rango)	Densidad de papilas fungiformes en pacientes adultos (desde los 18 años en adelante) Mediana (rango)
SNBC	25 (17-33)	13
Posible SNBC	-	32 (24-35)
Controles	45 (33-56)	23 (5-50)

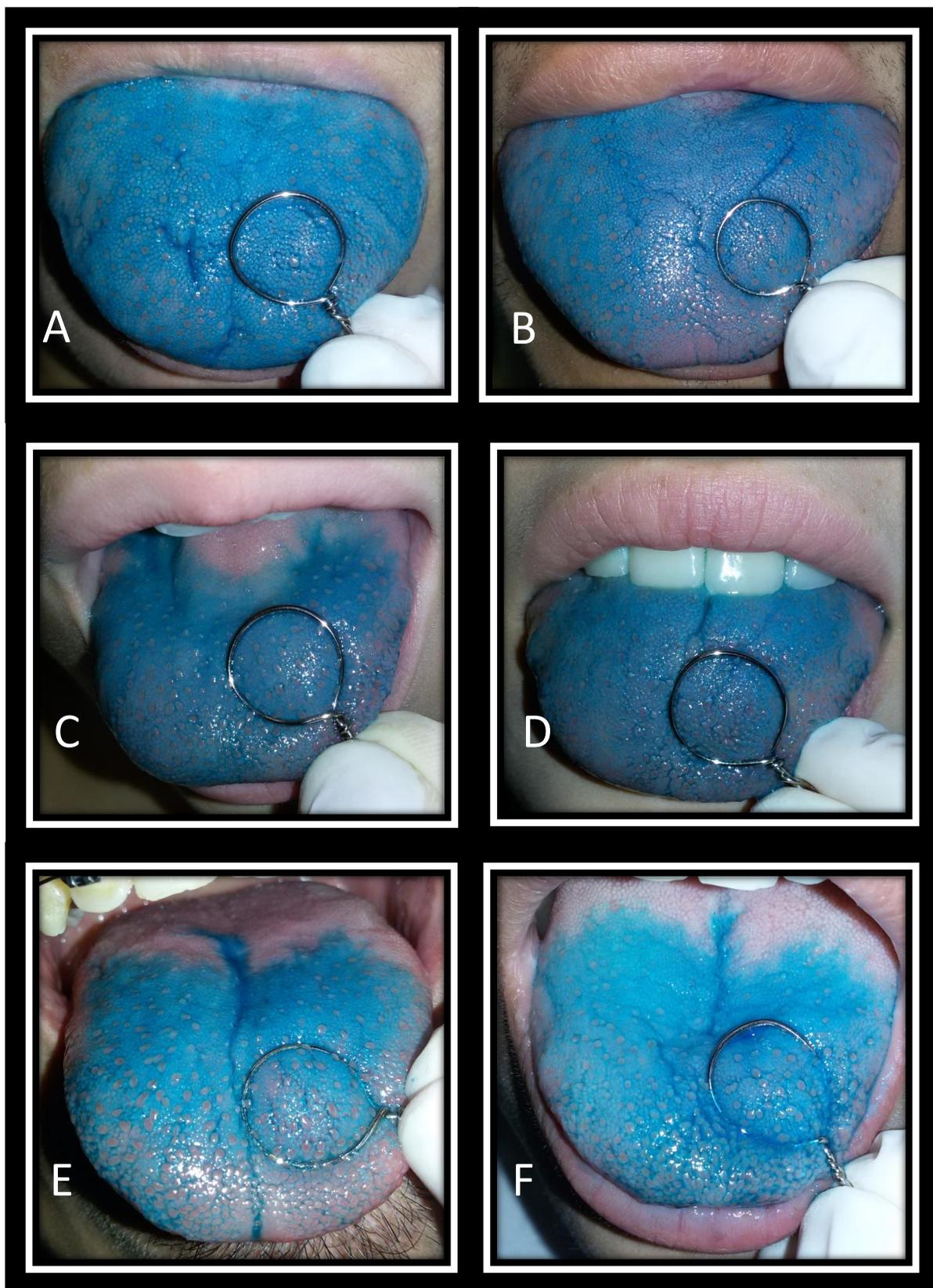
Tabla IV, Densidad de papilas fungiformes según edad

La densidad de glándulas salivales menores en labio de la muestra total tuvo una mediana de 7. Específicamente en el grupo con SNBC fue de 9, en el grupo en estudio de SNBC también fue de 9 y en el grupo control la mediana tuvo un valor de 7 (Tabla III) (figura 12).

Se dividió en dos grupos según edades, al igual que la densidad de papilas fungiformes, mostrándose en la tabla IV y V.

Grupo paciente	Densidad de glándulas salivales menores en pacientes en crecimiento (desde 9 hasta 17 años) Mediana (rango)	Densidad de glándulas salivales menores en pacientes adultos (desde los 18 años en adelante) Mediana (rango)
SNBC	9 (9-9)	8
Posible SNBC	-	9 (7-10)
Controles	5 (4-5)	7 (3-11)

Tabla V, densidad de glándulas salivales menores según edad



*Fig. 13 Fotografías papilas fungiformes dónde A y B corresponden a pacientes con SNBC, C y D a pacientes en estudio, E y F a pacientes controles*

## 6. DISCUSIÓN

En el presente estudio el grupo de pacientes con SNBC se diagnosticó según los criterios de Kimonis del año 1997<sup>2</sup>, se prefirió usar estos criterios y no los de Consenso del año 2011 sobre el SNBC<sup>27</sup> ya que actualmente no contamos con estudio molecular para identificar mutaciones del gen PTCH.

El SNBC se define como un desorden genético autosómico dominante con penetrancia completa y con una expresión variable<sup>28</sup>. Se estima que en alrededor de un 35% de los pacientes ocurrirían por mutaciones espontáneas y no heredadas<sup>30</sup>, sin embargo hay un alto porcentaje de familiares de los pacientes con SNBC que nunca son examinados como posibles portadores del síndrome<sup>32</sup>. Por lo tanto, es sumamente importante estudiar a los familiares de los pacientes con SNBC o que estén bajo sospecha, buscando alguna de las características clínicas cuando no se puedan hacer los estudios genéticos correspondientes. Bajo este antecedente, se estudió a la madre del paciente de 16 años como posible afectada por el SNBC. Al hacer preguntas sobre su pasado, reveló que había sido operada de polidactilia de su mano derecha y que había presentado una erupción ectópica de un molar superior. Al examen clínico se observaron presencia de varias fositas o pits palmares. Los pits palmares y/o plantares son un defecto de la piel que es característico de los pacientes con SNBC, manifestándose en el 87% de ellos, característica que se generaría por la ausencia total o parcial del estrato córneo en estas zonas<sup>2, 32</sup>.

La paciente de 39 años presentaba lesiones en espalda y rostro (Fig. 2 y 3) altamente sugerentes de carcinoma Basocelular (CBC), estas neoplasias se observan en el 38% de los pacientes de raza negra afectados por el SNBC y las cifras se elevan a un 80% para los pacientes caucásicos con este síndrome<sup>29, 30</sup>. A nuestro entender no existe información respecto de la frecuencia de CBC en pacientes latinoamericanos con SNBC. Los CBC en los pacientes que no están afectados por el síndrome suelen aparecer en la sexta década de vida y en bajo número (1 a 2 lesiones por persona) y generalmente asociado a exposición a radiación ultravioleta, no así en los pacientes con SNBC donde se describe que

pueden aparecer desde la pubertad en adelante y llegando a alcanzar un número de hasta 100 lesiones por paciente<sup>31</sup>. Las zonas más afectadas tienden a ser piel del tórax, párpados, zona cigomática, labio superior y aletas nasales<sup>29, 30, 31</sup>.

Los QO son entidades patológicas que se desarrollan entre un 60 a 80% de las personas afectadas por el SNBC, siendo más agresivos, con mayor tasa de recurrencia y en mayor número que en aquellos pacientes no afectados por el SNBC<sup>2, 4</sup>. Kimonis<sup>2</sup> en un estudio de 105 pacientes con SNBC describe una mediana de tres QO en adolescentes y cinco QO en adultos. Los QO suelen aparecer entre la primera y segunda década de vida de los pacientes sindrómicos<sup>29, 30</sup>. En el presente estudio se obtuvieron resultados concordantes con los reportados en la literatura. En el grupo de pacientes con SNBC se observaron 12 Queratoquistes Odontogénicos en total, presentes en dos de los tres integrantes de este grupo con una mediana de 4 QO por paciente. Estos casos fueron confirmados con el análisis histopatológico correspondiente. La paciente de 39 años tiene una lesión radiolúcida en torno a la corona del diente 1.3 incluido compatible con un QO, cuya biopsia está programada para un futuro próximo.

Según lo descrito en el 1° Consenso del coloquio Internacional del 2011 sobre el SNBC<sup>27</sup>, la aparición de QO antes de los 20 años de edad es considerado un criterio mayor de diagnóstico. En este contexto, aquellos pacientes con QO antes de los 20 años, deben ser estudiados para descartar su afección con SNBC. En este trabajo de investigación dos pacientes presentaron QO antes de los 15 años edad y no presentaron fositas palmares, por lo que se buscó otros marcadores diagnósticos según Kimonis. Frente a esto surgió la necesidad de investigar características no descritas por Kimonis ni por los criterios de Consenso como fueron las papilas fungiformes y la densidad de glándulas salivales menores que se han observado alteradas en modelos de estudio de animales<sup>6</sup>.

Con relación a las anomalías dentarias, se observó en el 100% de los pacientes con SNBC la presencia de dientes impactados o desplazados producto de algún

QO. No es de extrañar este resultado si analizamos el origen de los QO, los cuales surgirían a partir de la lámina dental de los folículos dentales, degeneración del retículo estrellado, células basales del epitelio, o restos epiteliales de Malassez<sup>33, 34, 37</sup>. Por lo tanto, la mayoría de las veces están en relación a dientes en proceso de formación y/o erupción, los cuales verían alterada su posición por la fuerza expansiva de los QO. Si bien el desplazamiento dentario es un fenómeno bien descrito en la mayoría de los casos con SNBC, no existen reportes sobre la frecuencia con que este fenómeno ocurre.

También pudimos ver un paciente con SNBC que presentó una fisura labio palatina, la cual es considerada un criterio menor de diagnóstico y que se ve en alrededor del 4% de los pacientes con SNBC<sup>29, 35</sup>. En este paciente con fisura L/P se observó una marcada dilaceración de un incisivo lateral superior ipsilateral lo cual probablemente es consecuencia de la fisura.

Dentro de las anomalías esqueléticas que se dan en el SNBC, hay una gran cantidad de alteraciones que pueden afectar las extremidades como lo son la sindactilia, oligodactilia, metacarpos más cortos de lo normal y polidactilia. Kimonis<sup>36</sup> en un estudio de 82 pacientes con SNBC, estimó que alrededor del 4% de ellos se ven afectados por polidactilia<sup>35</sup>.

En el grupo control solo el 6,3% presentó algún tipo de anomalía dental. Estas consistieron principalmente en agenesia de terceros molares, cúspides accesorias y microdoncias de terceros molares. No es de extrañar que dos de los tres casos de anomalías dentales en pacientes controles se desarrollen en terceros molares, ya que estos presentan una gran variabilidad de forma y tamaño. Un estudio realizado en jóvenes entre 14 y 20 años en Antofagasta, arrojó que la frecuencia de agenesia de terceros molares en la población chilena es de 24,75%<sup>38</sup>

Se decidió estudiar la densidad de glándulas salivales menores y de papilas fungiformes ya que estudios en ratones donde se manipulan las vías de señalización mediante distintas técnicas (Knockout para Shh, uso de fármacos como ciclopamina o anticuerpos específicos para HH), generan alteraciones en el número y patrón de papilas fungiformes, además de variaciones a nivel de glándulas salivales menores<sup>6, 24, 25</sup> y no existen estudios en humanos que den

cuenta de los resultados de dicha interacción. Para el estudio de estas dos estructuras, se determinó excluir del grupo control aquellos pacientes con enfermedades que pudiesen estar alterando la lengua (como por ejemplo anemia, lengua geográfica, lengua escrotal<sup>39</sup>) y patologías que afectaran directamente la formación/función normal de glándulas salivales menores (como por ejemplo displasia ectodérmica hipodróica<sup>40</sup> y síndrome de Sjögren<sup>39</sup>), para no obtener valores alterados.

En cuanto a las papilas fungiformes, encontramos un menor número en los pacientes afectados por SNBC versus el grupo control. Decidimos separar los grupos según edades: por un lado los pacientes menores de 18 años (que se presume siguen en crecimiento) y por otro lado a los pacientes adultos. En el grupo de pacientes con SNBC menores de edad nuevamente observamos una menor densidad de papilas fungiformes versus los pacientes controles. Al analizar los grupos adultos, observamos que el grupo con SNBC también presentó una densidad de papilas fungiformes menor que los controles. Estos resultados se correlacionan con lo observado en estudios en ratones, donde al aumentar la señalización de la vía SHH, disminuye la cantidad de papilas fungiformes, debido a que la vía SHH estaría implicada en la inhibición del desarrollo de las placodas fungiformes (a partir de las cuales se formarían posteriormente las papilas fungiformes)<sup>6</sup>.

Sin embargo, el grupo con QO en estudio de SNBC presentó los valores más altos de densidad de papilas fungiformes. Esta dualidad de los resultados puede ser el reflejo de una compleja interacción entre varias vías de señalización que no solo dependerían de SHH.

Si pudimos observar que al aumentar la edad, disminuye el número de papilas por superficie. Esto lo atribuimos al crecimiento de la lengua, donde las papilas fungiformes se redistribuirían a medida que esta crece, pero manteniendo su número (aumentando así el espacio entre las papilas fungiformes).

No obstante, se requiere un estudio con un mayor número de pacientes afectados por el SNBC y de controles, de edades similares para poder obtener resultados más concluyentes.

En cuanto a las glándulas salivales menores, en estudios *in vitro* y en ratones se

observa que al potenciar la vía SHH se aumentan las divisiones y ramificaciones en los acinos glandulares como también el ensanchamiento de los ductos salivales<sup>23, 24, 25</sup>. Si bien en el presente estudio hay un leve aumento en la densidad de glándulas salivales menores en pacientes con SNBC y en estudio de SNBC, no podemos decir que sea una diferencia significativa. Sin embargo, se observó un leve menor tamaño de las gotas de saliva producidas por los pacientes con el SNBC comparadas con las de los controles, lo cual podría ser la manifestación de la disminución de tamaño de los acinos glandulares.

Debido a la gran variabilidad en la presentación clínica del síndrome y la dificultad para hacer estudios genéticos en los pacientes, nos parece importante buscar nuevas características clínicas que permitan hacer el diagnóstico del SNBC, permitiendo controlar, prevenir y educar a los pacientes frente a la posible aparición de Carcinomas Basocelulares, mejorando su calidad de vida y disminuyendo las posibles mutilaciones a las que se ven expuestos estos pacientes.

## 7. CONCLUSIÓN

7.1. Se observó un mayor número de QO en pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular que en pacientes con queratoquistes odontogénicos en estudio de Síndrome Nevoide Basocelular y en personas controles.

7.2. Todos los pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular presentaron anomalías dentarias principalmente en caninos, premolares y molares impactados/desplazados, además de microdoncias de incisivos laterales superiores. En el grupo de pacientes con queratoquistes odontogénicos en estudio de Síndrome Nevoide Basocelular no se observó anomalías dentarias. En el grupo control se observaron anomalías dentarias que afectaron exclusivamente a molares y principalmente agenesias de 3° molares.

7.3. No se encontraron diferencias entre densidad de papilas fungiformes y glándulas salivales entre pacientes con SNBC, en estudio por SNBC y controles.

## 8. Referencias Bibliográficas

1. Pastorino, L. et al. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome in infants: improving diagnosis. *Child Care Health Dev*, 2005;31, n. 3, p. 351-4,. ISSN 0305-1862 (Print)0305-1862.
2. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 1997;69(3):299-308.
3. Gache Y, Brellier F, Rouanet S, Al-Qaraghuli S, Goncalves-Maia M, Burty-Valin E, et al. Basal Cell Carcinoma in Gorlin's Patients: a Matter of Fibroblasts-Led Protumoral Microenvironment? *PLoS One*. 2015;10(12):e0145369.
4. Kimonis VE, Singh KE, Zhong R, Pastakia B, Digiovanna JJ, Bale SJ. Clinical and radiological features in young individuals with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Genet Med*. 2013;15(1):79-83.
5. Vered M, Peleg O, Taicher S, Buchner A. The immunoprofile of odontogenic keratocyst (keratocystic odontogenic tumor) that includes expression of PTCH, SMO, GLI-1 and bcl-2 is similar to ameloblastoma but different from odontogenic cysts. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(7):597-604.
6. El Shahawy M, Reibring CG, Neben CL, Hallberg K, Marangoni P, Harfe BD, et al. Cell fate specification in the lingual epithelium is controlled by antagonistic activities of Sonic hedgehog and retinoic acid. *PLoS Genet*. 2017;13(7):e1006914.
7. Akcicek G, Avcu N, Uysal S. Evaluation of the fungiform papillae number in Behcet's disease. *Clin Oral Investig*. 2015;19(4):887-90.
8. Gaubenstock LM. Dental caries and the secretory activity of human labial minor salivary glands. *Arch Oral Biol*. 1995;40(6):525-8.

9. Gupta SR, Jaetli V, Mohanty S, Sharma R, Gupta A. Nevoid basal cell carcinoma syndrome in Indian patients: a clinical and radiological study of 6 cases and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(1):99-110.
10. Zhang T, Chen M, Lu Y, Xing Q, Chen W. A novel mutation of the PTCH1 gene activates the Shh/Gli signaling pathway in a Chinese family with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;409(2):166-70.
11. Medina L Ernesto, Kaempffer R Ana M. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2001 Oct [citado 2018 Abr 18]; 129( 10 ): 1195-1202.
12. Itriago G Laura, Silva I Nicolas, Cortes F Giovanna. Cancer en Chile y el mundo: una mirada epidemiológica, presente y futuro. *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2013; 24(4) 531-552.
13. Alonso F. Alonso, Maria L. Garmendia and Mariana. E. Bogado Increased Skin Cancer Mortality in Chile Beyond the Effect of Ageing: Temporal Analysis 1990 to 2005 *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 141–146.
14. Ruiz Lascano Alejandro, Kuznitsky Raquel, Garay Iliana, Ducasse Cristina, Albertini Ricardo. Factores de riesgo para carcinoma basocelular: Estudio de casos-controles en Córdoba. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2005 Dic [citado 2018 Abr 18]; 65( 6 ): 495-500
15. Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe R, Khoury MJ. Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention. *Genet Med*. 2006;8(9):571-5.
16. Pastorino L, Pollio A, Pellacani G, Guarneri C, Ghiorzo P, Longo C, et al. Novel PTCH1 mutations in patients with keratocystic odontogenic tumors screened for nevoid basal cell carcinoma (NBCC) syndrome. *PLoS One*. 2012;7(8):e43827.17. Nuevas consideraciones en el diagnóstico del queratoquiste odontogenico
17. Aretz S (2010). The Differential diagnosis and Surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *DtschArzteblInt*, 107:163-73.

18. Mancuso M, Pazzaglia S, Tanori M, Hahn H, Merola P, Rebessi S, et al. Basal cell carcinoma and its development: insights from radiation-induced tumors in Ptch1-deficient mice. *Cancer Res.* 2004;64(3):934-41.
19. Epstein E, Jr. Genetic determinants of basal cell carcinoma risk. *Med Pediatr Oncol.* 2001;36(5):555-8
20. O'Malley S, Weitman D, Olding M, Sekhar L. Multiple neoplasms following craniospinal irradiation for medulloblastoma in a patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Case report. *JNeurosurg.* 1997;86(2):286-8.
21. Visioli F, Martins CA, Heitz C, Rados PV, Sant'Ana Filho M. Is nevoid basal cell carcinoma syndrome really so rare? Proposal for an investigative protocol based on a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(4):903-8.
22. Liu HX, Maccallum DK, Edwards C, Gaffield W, Mistretta CM. Sonic hedgehog exerts distinct, stage-specific effects on tongue and taste papilla development. *Dev Biol.* 2004;276(2):280-300.
23. Jaskoll T, Leo T, Witcher D, Ormestad M, Astorga J, Bringas P, Jr., et al. Sonic hedgehog signaling plays an essential role during embryonic salivary gland epithelial branching morphogenesis. *Dev Dyn.* 2004;229(4):722-32.
24. Shammassian B, Manjila S, Cox E, Onwuzulike K, Wang D, Rodgers M, et al. Mature salivary gland rests within sonic hedgehog-positive medulloblastoma: case report and insights into the molecular genetics and embryopathology of ectopic intracranial salivary gland analogs. *J NeurosurgPediatr.* 2016;25(6):708-12
25. Fiaschi M, Kolterud A, Nilsson M, Toftgård R, Rozell B. Targeted expression of GLI1 in the salivary glands results in an altered differentiation program and hyperplasia. *Am J Pathol.* 2011;179(5):2569-79.
26. Morales I, Lopez R. Patrones de composición polipeptídica en saliva humana y su alteración en pacientes con Síndrome de Sjögren. Tesis magister en ciencias odontológicas mención en patología oral 1999

27. Bree AF, Shah MR. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A*. 2011;155a(9):2091-7
28. Ikemoto Y, Takayama Y, Fujii K, Masuda M, Kato C, Hatsuse H, et al. Somatic mosaicism containing double mutations in. *J Med Genet*. 2017;54(8):579-84.
29. Ortega García de Amezaga A, García Arregui O, Zepeda Nuño S, Acha Sagredo A, Aguirre Urizar JM. Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(6):E338-43.
30. Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Mar;33(2):117-24.
31. Ramaglia L, Morgese F, Pighetti M, Saviano R. Odontogenic keratocyst and uterus bicornis in nevoid basal cell carcinoma syndrome: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Aug;102(2):217-9.
32. Arango-Salgado, A, Arroyave-Sierra, JE, Ruiz-Suárez, AC. Síndrome de Gorlin. A propósito de un caso. *CES Medicina [Internet]*. 2013;27(1):77-82. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261128621007>
33. García Pola M; González M; López JS: (1997) Quistes Odontogénicos de los Maxilares aspecto clínico-patológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Medicina Oral*. (2): 219-41.
34. Regezi, Joseph; Sciubba, James J: (1991) *Patología Bucal*, Interamericana Mc Graw Hill. México
35. Leiva VNL, Véliz MSA, González ELE, Salazar PCA: Gorlin-Goltz syndrome associated with bilateral cleft lip and palate. *Rev Cubana Estomatol* 2015; 52 (2)
36. Kimonis VE, Mehta SG, Digiovanna JJ, Bale SJ, Pastakia B. Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome. *Genet Med*. 2004;6(6):495-502.
37. Grachtchouk M, Liu J, Wang A, Wei L, Bichakjian CK, Garlick J, et al. Odontogenic keratocysts arise from quiescent epithelial rests and are associated with deregulated hedgehog signaling in mice and humans. *Am J Pathol*. 2006;169(3):806-14.

38. García-Hernández Fernando, Toro Yagui Oscar, Vega Vidal Manuel, Verdejo Meneses Mauricio. Agenesia del Tercer Molar en Jóvenes entre 14 y 20 Años de Edad, Antofagasta, Chile. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2008 Dic [citado 2019 Ene 22] ; 26( 4 ): 825-832
39. Neville B, Damn D, Allen C, Chi A. Oral and Maxillofacial pathology. Fourth edition. Elsevier, 2016
40. Aranibar D. Ligia, Lay-Son R. Guillermo, Sanz C. Patricia, Castillo T. Silvia. Hypohydrotic ectodermal dysplasia, a clinical case and review of the literature. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2005 Abr [citado 2019 Ene 22] .

## 9. Anexos

Anexo A  
Ed11/04/2016

1/3



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL  
INSTITUTO INVESTIGACIÓN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN (PACIENTES ADULTOS)**

Nombre del Investigador principal: Ana Verónica Ortega Pinto  
R.U.T.: 7.298.701-2  
Institución: Facultad de Odontología, Universidad de Chile.  
Teléfonos: 229781810 (Oficina) 76080654 (Celular).

Este formulario de Consentimiento informado se aplicará a voluntarios que participarán del estudio titulado:

**“CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES ORALES, MÁXILO FACIALES E IDENTIFICACIÓN DEMUTACIONES DESCRITAS EN PACIENTES CON TUMORES FAMILIARES. UN PASO A LA PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ”.**

En este estudio la **Investigadora Responsable** es: la Dra. Ana Verónica Ortega Pinto y la **Investigadora Alternativa** es: Blanca Urzúa Orellana, los investigadores asociados son: Iris Espinoza, Irene Morales, Jorge Pinares, Víctor Tirreau y Enrico Escobar todos académicos de la Universidad de Chile.

INSTITUCIÓN PATROCINANTE: Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

**El objetivo de este estudio** es determinar la frecuencia de alteraciones de mucosa oral, dientes o huesos maxilares en familias con tumores familiares y compararlas con familias sin historia de tumores. Analizar molecularmente a las a personas afectadas en estas familias. Realizar prevención y diagnóstico precoz en otros miembros de las familias que pudiesen estar afectados.

**La aplicación de este conocimiento** ayudará al dentista y médico tratante a tener mejores herramientas para realizar prevención, diagnóstico precoz, mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes, lo que permitirá mejorar su calidad de vida.

**PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN PARA VOLUNTARIOS AFECTADOS.** En este estudio, los afectados y controles, serán examinados intra y extraoralmente por Cirujanos-Dentistas calibrados que participan como co-investigadores. Serán entrevistados y con los datos colectados se les confeccionará una ficha clínica. Para establecer el diagnóstico se les tomará exámenes complementarios como: muestra de saliva, fotografías de su cara, boca o manos, radiografías, toma de biopsia u otros necesarios dependiendo del tipo de lesión. Se les solicitará además, una muestra de sangre o de células epiteliales de mucosa bucal.

**VENTAJAS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.** Como ventajas de participar en el presente estudio los pacientes recibirán diagnóstico histopatológico gratuito de las lesiones de mucosa oral que lo requieran, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destartraje o profilaxis según corresponda) de sus dientes. Además, se realizarán exámenes moleculares que no tendrán costo para ellos y recibirán un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo desean.



### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- Al firmar este documento, voluntariamente consiento para que un(a) Cirujano Dentista, de la Facultad de Odontología de la U. de Chile, me entreviste, examine mi boca, me pida una muestra de saliva y tome fotografías de mi boca. Estos procedimientos durarán alrededor de 30 a 50 minutos.

2.- Comprendo que los datos obtenidos en estos procedimientos serán usados en un estudio de la Universidad de Chile para comparar la salud bucal de personas con y sin tumores familiares.

3.- Comprendo que se me preguntará datos en relación a mi condición y su evolución en el transcurso de mi vida, y que también deberé entregar datos que involucran a mis parientes cercanos, con el objeto de construir un patrón genealógico (árbol genealógico) de mi condición a nivel familiar. Además, si el estudio lo requiere colaboraré, dentro de mis posibilidades, para que mis parientes afectados y no afectados también sean examinados y puedan ser parte del estudio voluntariamente.

4.- Entiendo además, que para realizar parte de esta investigación deberé donar una muestra de sangre (20 ml), de la cual se obtendrá ADN (ácido desoxirribonucleico), el que será usado para estudiar los genes en este y en otros proyectos que involucren el análisis de genes conocidos o genes nuevos descubiertos. Entiendo que esta muestra será tomada por un(a) enfermero(a) universitario(a) con los instrumentos adecuados, que asegurarán mi integridad física y mi salud en general. No obstante, se me informa que los riesgos relacionados con la veno-punción son leves y pueden presentarse como un hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel) y punciones múltiples para localizar la vena.

5.- Comprendo también que como ventajas de participar en el presente estudio, en caso de necesitarlo, este proyecto me beneficiará con los siguientes procedimientos gratuitos: diagnóstico de biopsias de las lesiones de mucosa oral, fotografías clínicas para control de mi evolución, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destartraje) de los dientes, los que serán realizados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Además, se realizarán exámenes moleculares que no tendrán costo para mí y recibiré un informe detallado de mi caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo solicito. Estos análisis permitirán diagnosticar en forma temprana a otros miembros de la familia posiblemente afectados por estas condiciones, lo que permitirá realizar prevención y control de la condición.

6.- Declaro que mi participación en este estudio es libre y voluntaria, pudiendo incluso dejar de participar en él cuando lo desee. Sé que la información obtenida de mi persona será tratada de manera absolutamente confidencial, y únicamente utilizada para fines de investigación, sin fines de lucro. Entiendo que mi nombre y mis datos personales no serán jamás identificados públicamente. Se utilizará un sistema de códigos para nombrar a los pacientes, por lo cual mi identidad permanecerá oculta en todo momento.

7.- Por mi condición de voluntario, entiendo que no recibiré ninguna retribución económica directa por el sólo hecho de participar en el estudio. Entiendo además, que los resultados obtenidos en este proyecto serán publicados en revistas científicas, con la debida confidencialidad de mis datos.

8.- Entiendo sí, que por el hecho de participar en el estudio, tengo derecho a saber sobre los resultados de los exámenes odontológicos que se me practicaron y que me puede explicar un Cirujano-Dentista. Respecto de los exámenes genético-moleculares, tengo el derecho de decidir no recibir los resultados, aunque anteriormente haya expresado mi deseo de conocerlos. Esa decisión puede ser tomada en cualquier fase del estudio.

9.- Si requiero cualquier aclaración o información adicional sobre este estudio y mi participación en él, debo dirigirme a: Dra. Ana Ortega, Cirujano-Dentista; ubicada en Av. Sergio Livingstone N° 943, Independencia, Santiago, fono celular 76080654. También es posible contactar al Presidente(a) del Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología, Prof. Dr. Eduardo Fernández. Calle Sergio Livingstone Pohlhammer N° 943, Independencia, Santiago, fonos: 29781703-29781702.

10.- Se me ha comunicado que las muestras de sangre, células epiteliales de mi boca y saliva (en caso de que no pueda donar sangre), de las cuales se obtendrá ADN, serán guardadas por la co-investigadora (Dra. Blanca Urzúa) en las condiciones adecuadas y serán usadas para análisis de factores genéticos contemplados en este estudio y en otros similares que deriven de él y que se relacionen en sus objetivos de conocimiento y aplicación del mismo.

3/3



Nombre del voluntario:

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Santiago, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Dr(a). \_\_\_\_\_

Nombre de Investigador que toma el CI Firma      Fecha

Dra. Ana Ortega Pinto: \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Investigador Titular o Responsable

Fecha





**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE ODONTOLÓGIA**  
**INSTITUTO INVESTIGACIÓN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
 (NIÑOS ENTRE 11 y 18 AÑOS)**

Este formulario de Asentimiento informado se aplicará a niños y adolescentes chilenos voluntarios afectados con lesiones de cabeza, cuello y bucales que participarán del estudio titulado:

**“CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES ORALES, MÁXILO FACIALES E IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES DESCRITAS EN PACIENTES CON TUMORES FAMILIARES. UN PASO A LA PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ”.**

**El objetivo de este estudio** es determinar la frecuencia de alteraciones de mucosa oral, dientes o huesos maxilares en familias con tumores familiares y compararlas con familias sin historia de tumores. Analizar molecularmente a las personas afectadas en estas familias. Realizar prevención y diagnóstico precoz en otros miembros de las familias que pudiesen estar afectados.

**La aplicación de este conocimiento** ayudará al dentista y médico tratante a tener mejores herramientas para realizar prevención, diagnóstico precoz, mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes, lo que permitirá mejorar su calidad de vida.

**PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN PARA VOLUNTARIOS AFECTADOS.** En este estudio, los afectados y controles, serán examinados intra y extraoralmente por Cirujanos-Dentistas calibrados que participan como co-investigadores. Serán entrevistados y con los datos colectados se les confeccionará una ficha clínica. Para establecer el diagnóstico se les tomará exámenes complementarios como: muestra de saliva, fotografías de su cara, boca o manos, radiografías, toma de biopsia u otros necesarios dependiendo del tipo de lesión. Se les solicitará además, una muestra de sangre o de células epiteliales de mucosa bucal.

**VENTAJAS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.** Como ventajas de participar en el presente estudio los pacientes recibirán diagnóstico microscópico gratuito de las lesiones de mucosa oral que lo requieran, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destartraje o profilaxis según corresponda) de sus dientes. Además, se realizarán exámenes moleculares que no tendrán costo para ellos y recibirán un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo desean.



### FORMULARIO DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_, declaro que he entendido lo que se me ha explicado acerca de este estudio y que soy libre de participar o no. Entiendo que puedo retirarme del mismo en cualquier momento. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo.

“Yo deseo participar en la investigación y he firmado el asentimiento que sigue”.

(iniciales del niño(a): \_\_\_\_\_)

Solo si el niño(a) asiente: \_\_\_\_\_

Nombre del niño(a): \_\_\_\_\_

Firma del niño(a): \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Día/mes/año: Santiago; \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

*Si es analfabeto:*

Una persona que sepa leer y escribir debe firmar (si es posible, esta persona debería ser seleccionada por el participante, no ser uno de los padres, y no debería tener conexión con el equipo de investigación). Los niños analfabetos deberían incluir su huella dactilar también.

“He sido testigo de la lectura exacta del documento de asentimiento al participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando de que ha dado su asentimiento libremente”.

Nombre del testigo

(diferente de los padres)

\_\_\_\_\_

Huella dactilar del niño(a):

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Fecha (Día/mes/año) \_\_\_\_\_

Copia dada al participante \_\_\_\_\_ (iniciales del investigador/asistente)

El Padre/madre/apoderado ha firmado un consentimiento informado Si \_\_\_ No \_\_\_

Nombre del voluntario:

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Santiago, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Dr.

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma de Investigador que toma el CI

Fecha

Dra. Ana Ortega Pinto \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma del Investigador responsable

Fecha



## Anexo C

1/3

Ed11/04/2016



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
 FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
 INSTITUTO INVESTIGACIÓN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS  
 DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN (TUTORES DE MENORES DE 18 AÑOS)**

Este formulario de Consentimiento informado se aplicará a TUTORES de niños(as) chilenos voluntarios afectados o controles que participarán del estudio titulado: **“CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES ORALES, MÁXILO FACIALES E IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES DESCRITAS EN PACIENTES CON TUMORES FAMILIARES. UN PASO A LA PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ”**.

**El objetivo de este estudio** es determinar la frecuencia de alteraciones de mucosa oral, dientes o huesosmaxilares en familias con tumores familiares y compararlas con familias sin historia de tumores. Analizar molecularmente a las a personas afectadas en estas familias. Realizar prevención y diagnóstico precoz en otros miembros de las familias que pudiesen estar afectados.

**La aplicación de este conocimiento** ayudará al dentista y médico tratante a tener mejores herramientas pararealizar prevención, diagnóstico precoz, mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes, lo que permitirá mejorar su calidad de vida.

**PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN PARA VOLUNTARIOS AFECTADOS.** En este estudio, los afectados y controles, serán examinados intra y extraoralmente por Cirujanos-Dentistas calibrados que participan como co-investigadores. Serán entrevistados y con los datos colectados se les confeccionará una ficha clínica. Para establecer el diagnóstico se les tomará exámenes complementarios como: muestra de saliva, fotografías de su cara, boca o manos, radiografías, toma de biopsia u otros necesarios dependiendo del tipo de lesión. Se les solicitará además, una muestra de sangre o de células epiteliales de mucosa bucal.

**VENTAJAS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.** Como ventajas de participar en el presente estudio los pacientes recibirán diagnóstico histopatológico gratuito de las lesiones de mucosa oral que lo requieran, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destrarraje o profilaxis según corresponda) de sus dientes. Además, se realizarán exámenes moleculares que no tendrán costo para ellos y recibirán un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo desean.

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

1.- Al firmar este documento, voluntariamente consiento para que un(a) Cirujano Dentista de la Facultad de Odontología de la U. de Chile, entreviste, examine y tome fotografías de la boca de mi hijo(a). Estos procedimientos durarán alrededor de 30 a 50 minutos.



2.- Comprendo que los datos obtenidos en estos procedimientos serán usados en un estudio de la Universidad de Chile para comparar la salud bucal de personas con y sin tumores familiares.

3.- Comprendo que se me preguntará datos en relación a la condición y evolución en el transcurso de la vida de mi hijo(a), y que también deberé entregar datos que involucran a sus parientes cercanos, con el objeto de construir un patrón genealógico (árbol genealógico) de la condición a nivel familiar. Además, si el estudio lo requiere colaboraré, dentro de mis posibilidades, para que los parientes afectados y no afectados también sean examinados y puedan ser parte del estudio voluntariamente.

4.- Entiendo además, que para realizar parte de esta investigación deberé donar una muestra de sangre (20 ml) de mi hijo(a), de la cual se obtendrá ADN (ácido desoxirribonucleico), el que será usado para estudiar los genes en este y en otros proyectos que involucren el análisis de genes conocidos o genes nuevos descubiertos. Entiendo que esta muestra será tomada por un(a) enfermero(a) universitario(a) con los instrumentos adecuados, que asegurarán la integridad física y salud en general de mi hijo(a). No obstante, se me informa que los riesgos relacionados con la veno-punción son leves y pueden presentarse como un hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel) y punciones múltiples para localizar la vena.

5.- Comprendo también que como ventajas de participar en el presente estudio, en caso de necesitarlo, este proyecto beneficiará a mi hijo(a) con los siguientes procedimientos gratuitos: diagnóstico histopatológico de las lesiones de mucosa oral, fotografías clínicas para control de su evolución, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destartraje) de los dientes, los que serán realizados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Además, se realizarán exámenes moleculares a mi hijo(a) que no tendrán costo para mi hijo(a) y recibiré un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo solicito. Estos análisis permitirán diagnosticar en forma temprana a otros miembros de la familia posiblemente afectados por estas condiciones, lo que permitirá realizar prevención y control de la condición.

6.- Declaro que la participación de mi hijo(a) en este estudio es libre y voluntaria, pudiendo incluso dejar de participar en él cuando el (ella) desee. Sé que la información obtenida de su persona será tratada de manera absolutamente confidencial, y únicamente utilizada para fines de investigación, sin fines de lucro. Entiendo que su nombre y sus datos personales no serán jamás identificados públicamente. Se utilizará un sistema de códigos para nombrar a los pacientes, por lo cual su identidad permanecerá oculta en todo momento.

7.- Por su condición de voluntario, entiendo que mi hijo(a) no recibirá ninguna retribución económica directa por el sólo hecho de participar en el estudio. Entiendo además, que los resultados obtenidos en este proyecto serán publicados en revistas científicas, con la debida confidencialidad de sus datos.

8.- Entiendo sí, que por el hecho de participar en el estudio, mi hijo(a) tiene derecho a saber sobre los resultados de los exámenes odontológicos que se le practicaron y que le puede explicar un Cirujano-Dentista. Respecto de los exámenes genético-moleculares, mi hijo(a) tiene el derecho de decidir no recibir los resultados, aunque anteriormente haya expresado su deseo de conocerlos. Esa decisión la podrá tomar en cualquier fase del estudio.

9.- Si mi hijo(a) requiere cualquier aclaración o información adicional sobre este estudio y su participación en él, deberé dirigirme a: Dra. Ana Ortega, Cirujano-Dentista; ubicada en Av. Sergio Livingstone N° 943, Independencia, Santiago, fono celular 76080654; También es posible contactar al Presidente(a) del Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología, Prof. Dr. Eduardo Fernández. Calle Sergio Livingstone Pohlhammer N° 943, Independencia, Santiago, fonos: 29781703-29781702.



10.- Se me ha comunicado que las muestras de sangre, células epiteliales de la boca y de saliva (en caso de que no pueda donar sangre) de mi hijo(a), de las cuales se obtendrá ADN, serán guardadas por el investigador Alterno (Dra. Blanca Urzúa) en las condiciones adecuadas y serán

3/3

usadas para análisis de factores genéticos contemplados en este estudio y en otros similares que deriven de él y que se relacionen en sus objetivos de conocimiento y aplicación del mismo.

Nombre del voluntario:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Santiago, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre y Firma de Investigador que toma el CI

Fecha

Dra. Ana Ortega Pinto



Nombre y Firma del Investigador Titular o Responsable

Fecha

**Anexo D****Ficha Clínica****A. ANAMNESIS ESTADÍSTICA**

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_ de \_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_ Sexo: M F

Ciudad de nacimiento: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Fono: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_ Nivel educacional: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Rut: \_\_\_\_\_

Examinado por: \_\_\_\_\_

**B. ANAMNESIS REMOTA PERSONAL Y FAMILIAR****1. Enfermedades sistémicas: SI NO**

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medicamentos: SI  NO  Especificar: \_\_\_\_\_Alergias: SI  NO  Especificar: \_\_\_\_\_

Hospitalización/cirugías: \_\_\_\_\_

Tabaco: SI  NO  ¿Hace cuánto dejó de fumar?: \_\_\_\_\_

Cantidad diaria: \_\_\_\_\_ Tiempo hábito: \_\_\_\_\_

Alcohol: SI  NO  Ocasión y tipo: \_\_\_\_\_

Drogas: SI  NO  Detalle: \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares:

---

---

---

Antecedentes de cáncer antes de los 50 años:

Padre: SI  NO  Madre: SI  NO

Hermanos: SI  NO  Hijos: SI  NO

### C. EXÁMEN CLÍNICO

#### 1. Extraoral:

Posición: \_\_\_\_\_

Marcha: \_\_\_\_\_

Consciencia y estado psíquico: \_\_\_\_\_

Constitución: \_\_\_\_\_

Piel: \_\_\_\_\_

Nódulos linfáticos: \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_

**2. Intraoral:**

Mucosa: \_\_\_\_\_

Frenillo labial superior: \_\_\_\_\_

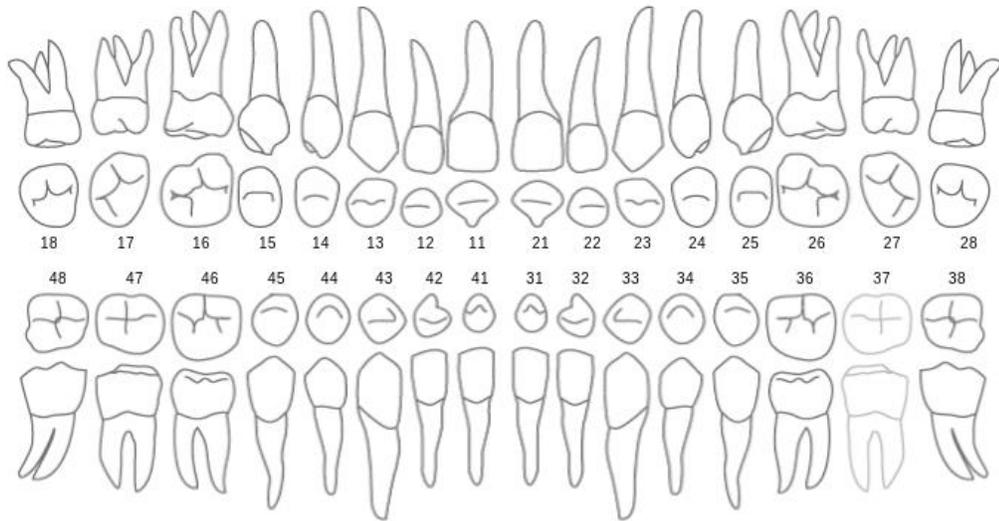
Paladar: \_\_\_\_\_

Lengua: \_\_\_\_\_

Secreción de glándulas salivales mayores: \_\_\_\_\_

Hábitos (succión, cepillado, etc) : \_\_\_\_\_

Observaciones: .....  
.....  
.....  
.....



X = ausente

△ = en arroz

M = en Mora

D = Displasia otra

Ab = abrasión cervical

Tau = Taurodontismo

CuT: cúspide en T

Pem: perla de esmalte

C = caries

O = Coronada

P = Pilar Puente

Di = diente invaginado

CuSp: cúsp. supernumeraria

Micd: microdonte

Mih: mamelones inc. hiperdesarrollados.

Dop: Dentina opalescente

T = transposición dentaria

G = giroversion

Sp = supernumerario

S = sano

CGI: corona globosa

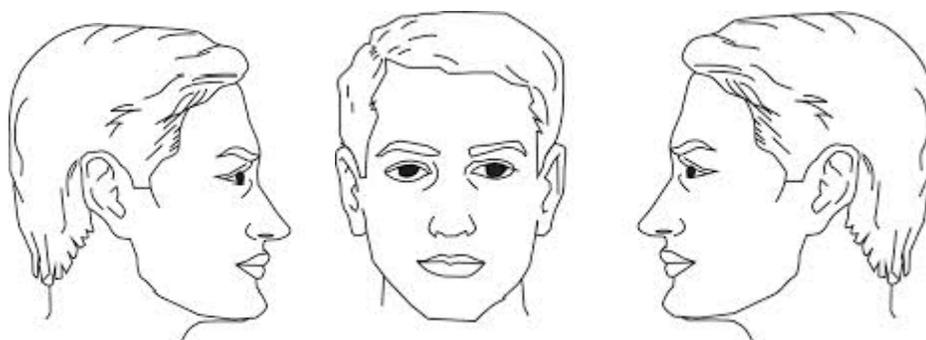
Macd: macrodonte

**Medición de densidad de GSM Labiales:** \_\_\_\_\_

**Medición de densidad papilas fungiformes:** \_\_\_\_\_

**Evaluación hoyuelos palmares:** \_\_\_\_\_

**Anexo radiológico:**



Descripción radiográfica: .....

.....

.....

.....